

Relación entre el uso previo de aspirina y el valor pronóstico de la proteína C reactiva en síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST

MARIANO A. GIORGI, RODOLFO A. AHUAD GUERRERO, OSCAR BAZZINO, LUIS GUZMAN, MARIA I. SOSA LIPRANDI, JUAN FUSELLI, MARIO RUSSO, JOSE SANTOPINTO, RAÚL NORDABY, por Investigadores del Estudio PACS (Prognosis in Acute Coronary Syndromes). Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

Antecedentes

El valor pronóstico de la proteína C reactiva (PCR) en los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (SCASEST) es conocido. Existen comunicaciones que indican que el valor predictivo de la PCR desaparece con el uso previo de aspirina.

Objetivo

El presente estudio se llevó a cabo con el propósito de valorar la interacción entre el uso previo de aspirina, los niveles de PCR al ingreso y el valor pronóstico de muerte a los 180 días en pacientes con SCASEST.

Material y métodos

Se evaluaron en forma prospectiva y consecutiva 1.520 pacientes de los cuales 777 (51,1%) utilizaron aspirina (AAS+) en el mes previo al ingreso y 743 (48,9%) no lo hicieron (AAS-). Se realizó dosaje de PCR de alta sensibilidad con un intervalo de 9 ± 1 horas (mediana \pm intercuartilo) desde el inicio de los síntomas. Los valores se mantuvieron ciegos hasta completar el estudio. La asociación de los valores de PCR al ingreso y el uso previo de aspirina con mortalidad a los 180 días fue realizado por chi cuadrado y regresión logística de Cox.

Resultados

Los valores medios de PCR al ingreso fueron 11,04 mg/L en el grupo AAS+ y 9,74 mg/L en el AAS- ($p = \text{NS}$). La tasa global de muerte a los 180 días fue del 5,2%. La mortalidad con PCR < 3 mg/L fue del 2,8% y con PCR > 3 mg/L fue del 6,8% ($p = 0,001$; OR 2,52 IC 95% 1,45-4,35). La mortalidad en el grupo AAS- fue del 1,6% para los pacientes con PCR < 3 mg/L y del 5,7% para los que tenían PCR > 3 mg/L [OR 3,6 (IC 95% 1,4-9,7; $p = 0,004$)]. La mortalidad en el grupo AAS+ fue del 4% entre los pacientes con PCR < 3 mg/L y del 7,7% para los pacientes con PCR > 3 mg/L [OR 2,0 (IC 95% 1,0-4,0; $p = 0,048$)]. El riesgo asociado con PCR > 3 mg/L es mayor en los pacientes sin uso previo de AAS (OR 3,8 *versus* 2,0 $p < 0,05$).

Conclusiones

El uso previo de aspirina no modificó los valores de PCR al ingreso y se asoció con una mortalidad mayor; el valor pronóstico de la PCR a los 180 días se atenúa, pero no se anula, con el uso previo de aspirina.

REV ARGENT CARDIOL 2003; 71: 31-35.

Recibido: 4/2002

Aceptado: 10/2002

Dirección para separatas:

Dr. Mariano A. Giorgi.

Nicasio Oroño 686 - (1405)

Buenos Aires, Argentina. Servicio de Cardiología. Antártida Hospital Privado.

e-mail:marianoagiorgi@hotmail.com

Palabras clave

> Síndromes coronarios agudos - Pronóstico - Proteína C reactiva - Aspirina

INTRODUCCIÓN

Uno de los problemas que mayor interés ha acaparado en la comunidad cardiológica es el manejo de los síndromes coronarios sin elevación del segmento ST (SCASEST). En los últimos años hemos presenciado el desarrollo de diversas clasificaciones y sistemas de puntaje (*score*) destinados a estratificar el riesgo de eventos de los pacientes ingresados en unidad coronaria que se presentan con SCASEST. (1-4) Entre los elementos disponibles para establecer pronóstico se

destacan los marcadores de lesión y/o inflamación (biomarcadores) cuya utilidad, sumada a los marcadores clínicos y electrocardiográficos, es reconocida en virtud de la relación entre la magnitud de la elevación de los marcadores y el riesgo de eventos tanto durante el período intrahospitalario como a los 30, 90 y 180 días. (5-9) Uno de los biomarcadores que ha recibido creciente interés es la proteína C reactiva (PCR), un reactante de fase aguda cuyo valor no se limita a ser un mero marcador inespecífico de inflamación sino que tiene un efecto aterogénico reconocido. (6-14) Su

utilidad como marcador pronóstico independiente (aun en pacientes con troponinas negativas) en pacientes con SCASEST ha sido evaluado por múltiples investigadores. (8, 15-19)

En vista de que se trata de un marcador inflamatorio, uno de los puntos de interés reciente ha sido investigar el efecto de fármacos con actividad antiinflamatoria sobre los niveles de PCR en distintos grupos de pacientes. En este sentido, Ridker y colaboradores (20) han demostrado que la reducción asociada con el uso de aspirina en el riesgo de desarrollar un primer infarto era mayor entre los hombres, aparentemente sanos, que tenían los niveles más altos de PCR. En qué medida la aspirina afecta la producción y el papel patogénico de la PCR es materia de debate. Más aún, las posibles consecuencias sobre el valor pronóstico de la PCR en pacientes con SCASEST han sido analizadas recientemente por un grupo de investigadores ingleses. (21) De modo tal que el presente trabajo analiza el impacto del uso previo de aspirina sobre el valor predictivo de la PCR en pacientes con SCASEST utilizando los datos del estudio PACS (Prognosis in Acute Coronary Syndromes).

MATERIAL Y MÉTODOS

Población

Los datos presentados provienen del estudio PACS (Prognosis in Acute Coronary Syndromes), un trabajo prospectivo, de cohorte diseñado para investigar el valor pronóstico intrahospitalario y a 180 días de distintos marcadores clínicos y biológicos en un grupo de pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. Se analizaron, en forma prospectiva y consecutiva, 1.520 pacientes ingresados con diagnóstico de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en 15 centros de la República Argentina. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de SCASEST dentro de las 24 horas del inicio de los síntomas que no tuvieran alguno de los siguientes criterios de exclusión: necesidad de reperfusión dentro de las próximas 24 horas, angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) en los 6 meses previos (9 meses en caso de que haya habido implante de *stent*), dolor torácico no coronario, angina inestable secundaria (tipo A de la clasificación de Braunwald), cáncer u otras enfermedades sistémicas severas, otra cardiopatía significativa y embarazo. El estudio incluyó una fase intrahospitalaria y una de seguimiento a 180 días. En la fase intrahospitalaria se midieron variables demográficas y clínicas de ingreso, electrocardiográficas, la evolución clínica intrahospitalaria y se tomaron muestras de sangre periférica para dosar troponina T (TnT), proteína C reactiva (PCR) y mioglobina (cuyos valores permanecieron ciegos para los investigadores) al ingreso y al egreso. Las muestras se conservaron a -70°C hasta su procesamiento. Asimismo, se evaluaron la tasa de recurrencia isquémica, la necesidad de revascularización, el infarto y la muerte. En la fase de seguimiento a 180 días se valoró la mortalidad por cualquier causa, la cardiovascular y la ocurrencia de angina inestable, infarto y necesidad de revascularización.

Para los fines del presente trabajo se analizaron las variables demográficas y clínicas de ingreso, el uso previo de aspirina (hasta un mes previo a la inclusión en el estudio), los valores de proteína C reactiva al ingreso y la incidencia de muerte por cualquier causa a los 180 días.

ABREVIATURAS

AAS	Aspirina
PCR	Proteína C reactiva
PTCA	Angioplastia coronaria transluminal percutánea
SCASEST	Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
TnT	Troponina T

Medición de la proteína C reactiva de alta sensibilidad

Se dosaron los niveles de proteína C reactiva (PCR) en todos los pacientes incluidos en el estudio al ingreso [con un intervalo de 9 ± 1 horas (mediana \pm intercuartil)] y al egreso hospitalario. Los valores permanecieron ciegos para los investigadores durante todo el estudio de modo que no influyeran en el manejo de los pacientes. Los resultados de PCR se expresan en mg/L. Se utilizó el método de inmunonefelometría con partículas intensificadas (Dade Behring) que presenta el siguiente perfil técnico: límite de detección mínimo de 0,2 mg/L con un intervalo de referencia menor de 3,0 mg/L. La precisión diaria de las mediciones fue del 5,6% a 12,3 mg/L y del 5,45% a 51,3 mg/L. Las mediciones se calibraron de acuerdo con el estándar de referencia 85/506 de la Organización Mundial de la Salud. Como valor de corte se utilizó una PCR de más de 3 mg/L que demostró la mejor sensibilidad y especificidad para predecir eventos a 180 días, de acuerdo con el análisis de la curva ROC.

Análisis estadístico

Las comparaciones de las distintas variables se realizaron con el método de chi cuadrado y la prueba de la *t* de Student según correspondiera. A partir de los datos generales del estudio PACS se identificaron predictores de muerte a los 180 días a través de un análisis univariado. Las variables identificadas en el análisis univariado se probaron en un modelo multivariado por el método de regresión logística de Cox. Las variables que demostraron ser predictores de muerte a los 180 días fueron: antecedente de infarto, hipertensión arterial, edad > 65 años, angina severa al ingreso, biomarcadores positivos (TnT, PCR, mioglobina).

En cada caso se calculó el *odds ratio* con el intervalo de confianza del 95%. Se consideró que los resultados alcanzaban significación estadística con un valor de $p < 0,05$.

El análisis estadístico se realizó con el software SPSS 10.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, Illinois).

RESULTADOS

La tasa global de muerte a los 180 días para los 1.520 pacientes incluidos fue del 5,2% (79 pacientes). Se constituyeron dos grupos de pacientes según hubieran utilizado o no aspirina durante el mes previo a su inclusión en el estudio (denominados AAS+ y AAS-, respectivamente). En la Tabla 1 se muestran las características de ambos grupos. Como puede verse, los grupos son similares en cuanto a tamaño y proporción de mujeres. Respecto de los niveles de PCR al ingreso, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, de modo que el uso previo de aspirina no tuvo injerencia en esto. Se verificó que los pacientes que utilizaban aspirina durante el mes previo eran de mayor edad, tenían más antecedentes de enfermedades

Tabla 1
Características de los grupos de estudio

	AAS+ n = 777 (51,1%)	AAS- n = 743 (48,9%)	p NS
Edad > 65 años	487 (62,7%)	335 (45,1%)	< 0,0001
Sexo femenino	286 (36,8%)	268 (36,1%)	NS
PCR al ingreso (mg/L)	11,04 mg/L	9,74 mg/L	NS
Factores de riesgo			
HTA	574 (73,8%)	446 (60%)	< 0,0001
Tabaquismo	163 (20,9%)	249 (33,5%)	< 0,0001
Diabetes tipo 2	169 (21,7%)	112 (15,2%)	0,0008
Dislipemia	489 (62,9%)	322 (43,3%)	< 0,0001
Patologías previas			
Infarto	261 (33,6%)	58 (7,8%)	< 0,0001
CRM	132 (16,9%)	19 (2,5%)	< 0,0001
Angioplastia	125 (16,1%)	18 (2,4%)	< 0,0001
AIT / ACV	53 (6,8%)	20 (2,7%)	< 0,0001
Enfermedad vascular periférica	80 (10,3%)	36 (4,8%)	< 0,0001
Tratamiento previo			
Betabloqueantes	496 (63,8%)	151 (6,8%)	< 0,0001
Bloqueantes cálcicos	223 (28,7%)	98 (13,2%)	< 0,0001
IECA	258 (32,3%)	151 (6,8%)	< 0,0001
Estatinas	206 (26,5%)	61 (8,2%)	< 0,0001

PCR: Proteína C reactiva. HTA: Hipertensión arterial. CRM: Cirugía de revascularización miocárdica. AIT: Ataque isquémico transitorio. ACV: Accidente cerebrovascular. IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

des vasculares y revascularización, un peor perfil en cuanto a factores de riesgo cardiovascular y una tasa mayor de utilización de medicación cardiovascular. Si bien el uso previo de aspirina no demostró ser predictor de muerte a los 180 días en el análisis multivariado, en el univariado se asoció con una mortalidad mayor a los 180 días (Tabla 2).

Se analizó la mortalidad a los 180 días según los valores de PCR, para lo cual se constituyeron dos grupos: PCR < 3 mg/L y PCR > 3 mg/L. Los resultados se detallan en la Tabla 2. Como puede observarse, el grupo de PCR > 3 mg/L presenta una mortalidad significativamente mayor, dato validado en el análisis multivariado.

Finalmente se analizó la mortalidad a los 180 días según el uso previo de aspirina y los valores de PCR (Figura 1). Como puede apreciarse, el riesgo de muerte a los 180 días es significativamente mayor entre los pacientes con PCR > 3 mg/L, independientemente del uso previo de aspirina. Asimismo, en el grupo de PCR

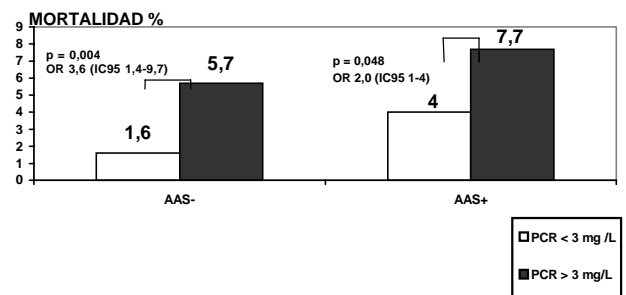


Fig. 1. Análisis combinado de mortalidad según el uso previo de aspirina y el valor de PCR.

> 3 mg/L se observa que los pacientes del grupo AAS- tienen un riesgo significativamente mayor que los del grupo AAS+. (Tabla 3). De modo tal que el uso previo de aspirina modifica el valor predictivo de la PCR medida al ingreso.

Tabla 2
Mortalidad a los 180 días según el uso previo de aspirina y el valor de PCR

	Mortalidad	p	OR	IC 95%
AAS-	1,6%	0,03	2,00	1,00 - 4,00
AAS+	4,0%			
PCR < 3 mg/L	2,8%	0,001	2,52	1,45 - 4,35
PCR > 3 mg/L	6,8%			

AAS: Aspirina. PCR: Proteína C reactiva.

Tabla 3
Mortalidad a los 180 días en el grupo de pacientes con PCR > 3 mg/L según el uso previo de aspirina

	OR	p
AAS-	3,6	< 0,05
AAS+	2,0	

AAS: Aspirina.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se observa una relación entre el valor predictivo de muerte a los 180 días de la proteína C reactiva medida al ingreso y el uso previo de aspirina en una población de pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. La génesis de la enfermedad coronaria y, por ende, de los síndromes coronarios agudos está estrechamente vinculada a fenómenos inflamatorios. (22, 23) Uno de los mediadores de inflamación que mayor relevancia ha cobrado últimamente es la proteína C reactiva en vistas de su capacidad para disminuir la producción endotelial de óxido nítrico e inhibir la angiogénesis, (14) inducir la producción de MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) (13) y activar el complemento. (24) Estas acciones fisiológicas contribuyen no sólo al desarrollo de la lesión aterosclerótica sino también a su inestabilidad. Múltiples estudios epidemiológicos han observado que los pacientes aparentemente sanos (sin enfermedad cardiovascular demostrada) que tenían los quintiles más altos de PCR tenían un riesgo aumentado de desarrollar eventos cardiovasculares. (20) También se ha demostrado que los aumentos en los niveles de PCR se asocian con un riesgo mayor de eventos en pacientes con angina crónica estable. (25) Como hemos mencionado en la introducción, el valor predictivo de eventos (recurrencia isquémica, infarto y muerte) de la PCR en pacientes con síndromes coronarios sin elevación del segmento ST ha sido demostrado por diversos grupos de investigadores. (8-10, 15-19) Nuestro trabajo confirma los hallazgos previos al demostrar una asociación estadísticamente significativa entre PCR > 3 mg/L y muerte a los 6 meses del evento índice. En el análisis principal de los datos del estudio PACS se ha determinado que este valor de PCR es el que mejor perfil predictivo presenta en la curva ROC. Es por ello que, en el presente estudio, la población se dividió en dos grupos de riesgo en función del valor de la PCR.

Directamente vinculada a la inflamación y a la génesis y la progresión de la enfermedad aterosclerótica están la acción farmacológica (antiinflamatoria y antiagregante) y el impacto clínico de la aspirina. Tal como se ha señalado, el uso de aspirina entre los pacientes, aparentemente sanos, con los niveles más altos de PCR se asoció con una disminución del riesgo de sufrir eventos. (20) Esto ha sustentado el uso de aspirina en la prevención primaria en pacientes de alto riesgo (26) y su utilización en la prevención secundaria ya está validada. Si bien su uso en el curso de los síndromes coronarios agudos ha demostrado una reducción de hasta el 50% en el riesgo de infarto no fatal o muerte (27) y está recomendada, (2, 3) existe evidencia que indica que su utilización previa se asocia con peor evolución clínica, al menos en el corto plazo. (1, 28) En nuestro estudio se verifica que los pacientes pretratados con aspirina constituyen un grupo con mayor morbilidad previa, definida por más

antecedentes de cardiopatía isquémica y factores de riesgo. Dado que, tal como se demuestra en el análisis multivariado, el uso previo de aspirina no fue un predictor de eventos, en nuestra población la mayor mortalidad a los 180 días evidenciada en el grupo que utilizó aspirina previa podría atribuirse a este peor perfil clínico.

Otro punto de interés es analizar la interacción entre un marcador inflamatorio pronóstico (la PCR) y un agente terapéutico (la aspirina). En primer término, es importante señalar que los valores de PCR no fueron diferentes, con independencia del uso previo de aspirina. Más aún, tampoco estuvieron influidos por el uso previo de estatinas (que fue significativamente mayor en el grupo AAS+). Este dato concuerda con lo hallado por Kennon y col., (21) quienes al estudiar la relación entre uso previo de aspirina y valor predictivo de PCR en 304 pacientes tampoco hallaron diferencias significativas. Asimismo, nuestro estudio demuestra que el valor predictivo de muerte a los 180 días de la PCR fue modificado según se haya utilizado o no previamente aspirina. Se observa también que, en el grupo de pacientes con PCR > 3 mg/L (el de mayor riesgo de eventos), el riesgo de muerte a los 180 días es significativamente menor cuando se asocia con uso previo de aspirina (Tabla 3). Esto implica que el uso previo de aspirina atenúa pero no anula el valor predictivo de la PCR al ingreso, en contraposición con lo expuesto por Kennon y colaboradores (21) en un número menor de pacientes. Nuestros hallazgos indican que la PCR es un buen marcador de eventos independientemente del uso previo de aspirina, con lo que queda abierto el camino para ulteriores investigaciones que permitan aclarar la interacción entre inflamación y enfermedad coronaria.

SUMMARY

Prior aspirin use and its relationship with the prognostic value of C-Reactive protein in non-ST-elevation acute coronary syndromes

Background

C-reactive protein (CRP) is an independent prognostic marker of death in patients with non-ST-elevation coronary syndromes. Previous reports suggest that CRP lost its predictive value in patients with prior aspirin therapy.

Objectives

The aim of this study is to assess the interaction between prior aspirin use, basal CRP values and its predictive value for death at 180 days after admission.

Material and methods

We prospectively evaluate 1520 consecutive patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes in the PACS Study (Prognosis in Acute Coronary Syndromes). A total of 777 patients (51.1%) were taking aspirin the month before the admission (ASA+) and 743 patients (48.9%) did not use the drug (ASA-). We made one high sensitivity CRP (hsCRP) assay at entry with a median time after the onset of symp-

toms of 9 ± 1 hours. CRP values were blind until the end of the study. The association between admission hsCRP values, prior aspirin use and mortality at 180 d were assessed with chi-square and Cox regression tests.

Results

Mean admission hsCRP values were not different according to prior aspirin use (11.04 mg/L in the ASA+ group and 9.74 mg/L in ASA- group; $p = \text{NS}$). Global mortality rate at day 180 was 5.2%. Mortality rate was 2.8% and 6.8% in the hsCRP < 3 mg/L group and in the hsCRP > 3 mg/L, respectively (OR 2.52[1.45-4.35]; $p = 0.001$). Mortality rate in AAS- group was 1.6% for hsCRP < 3 mg/L and 5.7% for hsCRP > 3 mg/L [OR 3.6 (IC95 1.4-9.7; $p = 0.004$)]. Mortality rate in AAS+ group was 4% in the hsCRP < 3 mg/L and 7.7% for hsCRP > 3mg/L [OR 2.0 (IC95 1.0-4.0; $p = 0.048$)]. The risk in the CRP > 3 mg/L was greater in the ASA- group (OR 3.6 vs 2.0 $p < 0.05$).

Conclusion

Prior aspirin use did not modify hsCRP values at admission and was associated with a greater mortality at day 180. The predictive value of hsCRP was attenuated, but not nule, in patients with previous aspirin therapy.

Key words: Acute coronary syndromes - Prognosis - C-reactive protein - Aspirin

BIBLIOGRAFÍA

- Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI. A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835-42.
- Braunwald E, Antman E, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Unstable Angina) 2002. Disponible en: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable.pdf>
- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1406-32.
- Bazzino O, Díaz R, Tajer C Paviotti C, Mele E, Trivi M, et al. Clinical predictors of in-hospital prognosis in unstable angina: ECLA 3. The ECLA Collaborative Group. *Am Heart J* 1999; 137: 322-31.
- Piombo AC, Gagliardi JA, Guetta J, Fuselli JJ, Salzberg S, Fairman E y col. Desarrollo de un nuevo sistema de puntaje para clasificar el riesgo en la angina inestable. *Rev Argent Cardiol* 2001; 69: 584-90.
- Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342-9.
- Roberts R, Fromm RE. Management of acute coronary syndromes based on risk stratification by biochemical markers: an idea whose time has come. *Circulation* 1998; 98: 1831-3.
- Lindhal B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1139-47.
- Antman EM, Corbalán R, Huber K, Jaffe AS. Issues in early risk stratification for UA/NSTEMI. *Eur Heart J* 2001; 3 (Suppl J): J6-J14.
- Liuzzo G, Buffon A, Biasucci LM, Gallimore JR, Caligiuri G, Vitelli A, et al. Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. *Circulation* 1998; 98: 2370-6.
- Zhang YX, Cliff WJ, Schoefl GI, Higgins G. Coronary C-reactive protein distribution: its relation to development of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999; 145: 375-9.
- García-Moll X, Kaski JC. Inflamación, proteína C reactiva y riesgo cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 1999; 67: 517-23.
- Pasceri V, Cheng J, Willerson JT, Yeh ET, Chang J. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001; 103: 2531-4.
- Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy. C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106: 913-9.
- de Winter RJ, Bholasingh R, Lijmer JG, Koster RW, Gorgels JP, Schouten Y, et al. Independent prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 240-5.
- Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin I in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1460-5.
- Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Buffon A, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; 99: 855-60.
- Ferreirós ER, Boissonnet CP, Pizarro R, Merletti PF, Corrado G, Cagide A, et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999; 100: 1958-63.
- Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, Marsch S, Perruchoud AP, Roskamm H, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation* 2002; 105: 1412-5.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.
- Kennon S, Price CP, Mills PG, Ranjadayalan K, Cooper J, Clarke H, et al. The effect of aspirin on C-reactive protein as a marker of risk in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1266-70.
- Ross R. Atherosclerosis –an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43.
- Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Vergeugt FW, Wolbink GJ, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999; 100: 96-102.
- Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349: 462-6.
- Lauer MS. Clinical practice. Aspirin for primary prevention of coronary events. *N Engl J Med* 2002; 346: 1468-74.
- Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1195-206.
- Santopinto J, Gurfinkel EP, Torres V, Marcos E, Bozovich GE, Mautner B, et al. Prior aspirin users with acute non-ST-elevation coronary syndromes are at increased risk of cardiac events and benefit from enoxaparin. *Am Heart J* 2001; 141: 566-72.